

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
19. Juli 2001 (19.07.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/51469 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 215/36,  
295/22, 333/34, 285/14, 307/91, 333/62, 271/12, 209/08,  
213/70, 513/04, 233/84, 401/04, 217/02, 401/12, 211/54

HARTING, Jürgen [DE/DE]; Rodinghweg 15, 64287  
Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/00080

(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH;  
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
5. Januar 2001 (05.01.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,  
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,  
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(30) Angaben zur Priorität:  
100 00 739.2 11. Januar 2000 (11.01.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter  
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

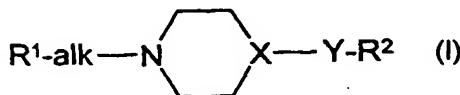
- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PIPERIDINE AND PIPERAZINE DERIVATIVES WHICH FUNCTION AS 5-HT<sub>2A</sub> RECEPTOR ANTAGONISTS

(54) Bezeichnung: PIPERIDIN- UND PIPERAZINDERIVATE ALS 5-HT<sub>2A</sub> REZEPTOR ANTAGONISTEN

WO 01/51469 A1



and anorexia nervosa, premenstrual syndrome and/or for positively influencing compulsive behaviour (obsessive-compulsive disorder, OCD).

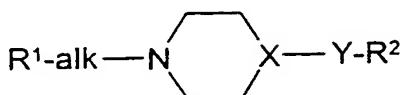
(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, Y and alk are defined as per claim 1, are potent 5-HT<sub>2A</sub> antagonists and are suitable for treating psychosis, schizophrenia, depression, neurological disorders, impaired memory, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Huntington's disease, eating disorders, such as bulimia

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, Y und alk die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sind potente 5-HT<sub>2A</sub>-Antagonisten und eignen sich zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsvorverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

## PIPERIDIN- UND PIPERAZINDERIVATE ALS 5-HT2A REZEPTOR ANTAGONISTEN

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



I

worin

10  $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander einen unsubstituierten oder durch  $R^3, R^4$  und/oder  $R^5$  substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het<sup>1</sup>,

15  $R^3, R^4, R^5$  jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NH-Acyl, Acyl, -SA, -SOA, SO<sub>2</sub>A, COOA oder

15 Phenyl,

X CH oder N,

Y SO<sub>2</sub> wenn X = N, oder S, SO, SO<sub>2</sub> wenn X = CH,

20 Het<sup>1</sup> unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOA, Phenyl-SO<sub>2</sub>, Acyl, OA oder OH

substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene

25 Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

alk Alkylen mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

30 bedeuten,

wobei Het<sup>1</sup> ≠ 2,1,3-Benzoxadiazol- oder 2,1,3-Benzothiadiazol-yl, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

35 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen eine starke Affinität zu 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren auf, weiterhin zeigen sie 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften.

Zum in-vitro Nachweis der Affinität zu 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren kann beispielsweise folgender Test (Beispiel A1) herangezogen werden. Die 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptoren werden sowohl [<sup>3</sup>H]Ketanserin (eine Substanz, bekannt für ihre Affinität zum Rezeptor) als auch der Testverbindung ausgesetzt. Die Abnahme der Affinität von [<sup>3</sup>H]Ketanserin zum Rezeptor ist ein Anzeichen für die Affinität der Testsubstanz zum 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptor. Der Nachweis erfolgt analog der Beschreibung von J.E. Leysen et al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314 oder wie z.B. auch in EP 0320983 beschrieben.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptor-Antagonisten kann in vitro analog W. Feniuk et al., Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard JR, Oxford University Press, New York, 1989, p.110, gemessen werden. So wird die Kontraktilität der Rattenschwanzarterie, hervorgerufen durch 5-Hydroxytryptamin, durch 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptoren vermittelt. Für das Testsystem werden Gefäßringe, präpariert aus der ventralen Rattenschwanzarterie, in einem Organbad mit einer sauerstoffgesättigten Lösung einer Perfusion unterzogen. Durch Eintrag ansteigender Konzentrationen an 5-Hydroxytryptamin in die Lösung erhält man eine Antwort auf die kumulative Konzentration an 5-HT. Danach wird die Testverbindung in geeigneten Konzentrationen in das Organbad gegeben und eine zweite Konzentrationskurve für 5-HT gemessen. Die Stärke der Testverbindung auf die Verschiebung der 5-HT induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentrationen ist ein Maß für die 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-anatgonistische Eigenschaft in vitro.

Die 5-HT<sub>2A</sub>-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog M.D.Serdar et al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205, bestimmt werden.

Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT<sub>2</sub>-antagonistische Wirkungen zeigen, sind beispielweise in der EP 0320983 beschrieben.

5 Anders substituierte Piperazinderivate mit antiarrhythmischen Eigenschaften sind z.B. in der EP 0431944 und EP 0431945 offenbart. Andere Indolcarbonylderivate mit analgetischen Eigenschaften sind in der EP 0599240 beschrieben. In der EP 0624584 sind Piperazinderivate als Calmodulin-10 Inhibitoren beschrieben. In der WO 99/11641 sind Phenylindolderivate mit 5-HT<sub>2</sub>-antagonistischen Eigenschaften beschrieben.

10 Anders substituierte 4-(Phenylsulfonyl)-piperidinderivate als Wirkstoffe gegen Arrhythmien sind in der EP 304888 beschrieben.

15 A. Morikawa et al. beschreiben in Chem. Pharm. Bull. (1992), 40, 770-3, 5- Isochinolinsulfonamide als Vasodilatatoren.

H. Hidaka et al. offenbaren andere 5-Isochinolinsulfonamide als Vasodilatatoren in EP 61673.

M.Ohashi et al. beschreiben in JP 63176177 Piperazinsulfonylderivate als Entfärbemittel.

20 Die Verbindungen der Formel I eignen sich sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen

25 (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsvorhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD), Angstzuständen, Panikattacken, Psychosen, Schizophrenie,

30 Anorexie, wahnhaften Zwangsvorstellungen, Agoraphobie, Migräne, der Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien,

35

Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch und/oder Sexualfunktionsstörungen.

Des Weiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, Hypertension und gastrointestinale Erkrankungen.

5

Ferner sind sie geeignet zur Behandlung cardiovaskulärer Erkrankungen sowie extrapyramidaler Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2, Zeile 24-30 beschrieben.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiter zur Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung. Sie sind auch zur Prophylaxe und Behandlung von Vergiftungsscheinungen bei der Gabe von Ergovalin bei Tieren geeignet.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (WO 99/11641, Seite 3, Zeile 14-15).

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden. Als andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11641 auf Seite 13, Zeile 20-26 genannten Verbindungen in Frage.

20

Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

25

Gegenstand der Erfindung sind die Piperidin- und Piperazinderivate der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Gegenstand der Erfindung sind auch die Solvate, z.B. Hydrate oder Alkoholate, dieser Verbindungen.

30

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin X N bedeutet, ist dadurch gekennzeichnet, daß man

35

5 a) eine Verbindung der Formel II



worin R<sup>1</sup> und alk die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel III

10



worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

15

und R<sup>2</sup> und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

oder

20

b) gegebenenfalls einen der Reste R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> in einen anderen Rest R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt

25

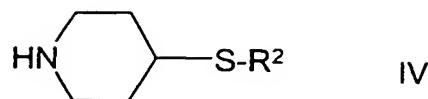
und/oder

eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

30

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin X CH bedeutet, ist dadurch gekennzeichnet, daß man

35 a) eine Verbindung der Formel IV



5       worin R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  
mit einer Verbindung der Formel V



10      worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,  
und R<sup>1</sup> und alk die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

15      und anschließend oxidiert,

oder

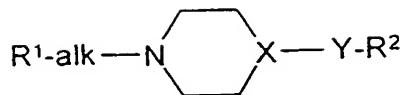
20      b) gegebenenfalls einen der Reste R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> in einen anderen Rest  
R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe  
unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine  
CN-Gruppe umwandelt

25      und/oder  
eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in  
eines ihrer Salze umwandelt.

30      Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I  
gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und  
Solvate als Arzneimittel.

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der  
Formel I

35



worin

5       $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander einen unsubstituierten oder durch  $R^3, R^4$  und/oder  $R^5$  substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het<sup>1</sup>,

10      $R^3, R^4, R^5$  jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NH-Acyl, Acyl, -SA, -SOA, SO<sub>2</sub>A, COOA oder Phenyl,

15     X      CH oder N,

      Y      SO<sub>2</sub> wenn X = N, oder S, SO, SO<sub>2</sub> wenn X = CH,

      Het<sup>1</sup>   unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOA, Phenyl-SO<sub>2</sub>, Acyl, OA oder OH substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

20     A      Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

      alk     Alkylen mit 1-6 C-Atomen,

      Hal    F, Cl, Br oder I,

25     bedeuten, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate, als Arzneimittel mit 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

30     Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I sowie deren Enantiomere sowie Diastereomere und deren Salze. Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A oder Hal, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

Der Rest A bedeutet Alkyl und hat 1 bis 6 , vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 oder 2 C-Atome. Alkyl bedeutet daher insbesondere z.B. Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Petyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-  
5 Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-  
methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl. In  
den genannten Alkylresten können auch 1-7 H-Atome durch Fluor  
und/oder Chlor ersetzt sein. So bedeutet A z.B. auch Trifluormethyl oder  
10 Pentafluorethyl.

Acyl hat vorzugsweise 1-6 C-Atome und bedeutet z.B. Formyl, Acetyl,  
Propionyl, Butyryl, ferner Trifluoracetyl.

Alkylen hat 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atome, ist unverzweigt oder verzweigt  
15 und bedeutet vorzugsweise Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen oder  
Pentylen. Alkylen bedeutet ganz besonders bevorzugt Ethylen.  
OA ist vorzugsweise Methoxy, Trifluormethoxy, ferner auch Ethoxy,  
n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy.  
20 Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Fluor oder Chlor.

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bedeuten jeweils unabhängig voneinander unsubstituiertes,  
vorzugsweise - wie angegeben - durch R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> substituiertes  
Phenyl oder Naphthyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl,  
25 o-, m- oder p-Ethylphenyl; o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-  
Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluor-  
methylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-,  
m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder  
30 p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl,  
o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-  
(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, weiter  
bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-,  
2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-  
35 Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-  
Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-  
Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-

chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-, 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-, 2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-, 3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,4- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 5 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Tri-chlorphenyl, 2,4,6-tri-tert.-Butylphenyl, ferner bevorzugt 2-Nitro-4-(trifluormethyl)phenyl, 3,5-Di-(trifluormethyl)-phenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, 2-Fluor-5- oder 4-Fluor-3-(trifluormethyl)-phenyl, 10 4-Chlor-2- oder 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-, 2-Chlor-4- oder 2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Brom-2- oder 4-Brom-3-(trifluormethyl)-phenyl, p-Iodphenyl, 2-Nitro-4-methoxyphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-nitrophenyl, 2-Methyl-5-nitrophenyl, 2,4-Dimethyl-3-nitrophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 15 4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-bromphenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl oder 2,4,6-Triisopropylphenyl.

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> bedeuten auch jeweils unabhängig voneinander Het<sup>1</sup>.  
Het<sup>1</sup> ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5- 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Dibenzofuranyl, ferner 3-Methyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl, 1-Methyl-

1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl, 1(3)-H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-yl,  
Imidazo[2,1-b]thiazol-5-yl, 2,3-Dihydro-1H-Indol

5      R<sup>1</sup> bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl, p-Chlorphenyl, p-  
Fluorphenyl, Thiophen-2-yl, 5-Chlor-thiophen-2-yl, 2,5-Dichlor-thiophen-3-yl  
und 2- oder 3-Furyl.

10     R<sup>2</sup> bedeutet ganz besonders bevorzugt 4-Propylphenyl, 2-Isopropylphenyl,  
Butyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2- oder 4-Methoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-  
Methoxycarbonylphenyl, 2-, 3- oder 4-Ethoxycarbonylphenyl, 2- oder 4-  
Chlorphenyl, 2-Nitrophenyl, 4'-Biphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 3,4-  
Dimethylphenyl, 2-Naphthyl, 6-Chlor-2-naphthyl, 5-Chlor-1-naphthyl, 5-  
Dibutylamino-1-naphthyl, 4-Isopropylphenyl, 2-Thienyl, 2,1,3-  
Benzothiadiazol-4-yl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlor-pyridin-6-yl, 3,4-Dimeth-  
oxyphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 4-Tolyl, 2,4-, 2,5- oder 3,4-Difluorphenyl, 2-  
15     Fluorphenyl, 2-Methoxy-pyridin-6-yl, Chinolin-8-yl, Isochinolin-1-yl, 5-  
Acetamido-naphth-1-yl, 5-Dimethylamino-naphth-1-yl, Dibenzofuran-1-yl,  
Thiophen-2-yl, 4-Phenylsulfonyl-thiophen-2-yl, 4-Phenylsulfonyl-thiophen-  
3-yl, 5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-yl, Pyrimidin-2-yl, Indol-3- oder -  
5-yl, 3-Cyan-indol-5-yl, Benzimidazol-2-yl, 1-Methyl-1H-imidazol-2-yl, 1-  
20     Methyl-1H-tetrazol-5-yl, 4-Methyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl, 4,5-Dihydro-  
thiazol-2-yl, 2-Methoxycarbonylmethyl-thiazol-4-yl, Benzo[2,1,3]oxadiazol-  
4-yl, 1-Acetyl-2,3-dihydro-Indol-5-yl, 2,3-Dihydro-1H-Indol-5-yl, 1-Methyl-  
1H-imidazol-4-yl, 1-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-yl)-pyrrol-3-yl,

25     Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen 4-{4-[2-(4-  
Fluorphenyl)-ethyl]-piperazin-1-sulfonyl}-2,1,3-Benzothiadiazol und 4-{4-[2-  
(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperazin-1-sulfonyl}-2,1,3-Benzoxadiazol.

30     Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejeni-  
gen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten  
Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat.  
Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden  
Teilformeln Ia bis Ik ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen  
und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I  
35     angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

	in Ia	$R^1$	einen durch $R^3$ , $R^4$ und/oder $R^5$ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het <sup>1</sup> ,
5			bedeutet;
	in Ib	$R^1$	einen durch $R^3$ , $R^4$ und/oder $R^5$ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,
			bedeutet;
10	in Ic	$R^1$	einen durch $R^3$ , $R^4$ und/oder $R^5$ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,
		$R^2$	einen durch $R^3$ , $R^4$ und/oder $R^5$ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het <sup>1</sup> ,
15			bedeutet;
	in Id	$R^1$	einen durch $R^3$ , $R^4$ und/oder $R^5$ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,
		$R^2$	einen durch $R^3$ , $R^4$ und/oder $R^5$ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest
20			oder Het <sup>1</sup> ,
		Het <sup>1</sup>	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, CN, Acyl, Phenyl-SO <sub>2</sub> oder A substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
25			bedeutet;
	in Ie	$R^1$	einen durch $R^3$ , $R^4$ und/oder $R^5$ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,
30		$R^2$	einen durch $R^3$ , $R^4$ und/oder $R^5$ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het <sup>1</sup> ,
		Het <sup>1</sup>	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, CN, Acyl, Phenyl-SO <sub>2</sub> oder A substituiertes Thiaryl, Dibenzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl, Indolyl, Pyridinyl,
35			

			Benzo[2,1,3]oxadiazol-4-yl, 2,3-Dihydro-1H-Indol-5-yl, Imidazolyl oder 1-(Pyridin-2-yl)-pyrrolyl,
		bedeutet;	
5	in If	X	CH, R <sup>1</sup> einen unsubstituierten oder durch R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> und/oder R <sup>5</sup> substituierten Phenyl- oder Naphthylrest, R <sup>2</sup> einen unsubstituierten oder durch R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> und/oder R <sup>5</sup> substituierten Phenyl- oder Naphthylrest
10			oder Het <sup>1</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander Hal, CN, -SA, A, COOA oder OA,
15		Het <sup>1</sup>	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, A oder CH <sub>2</sub> COOA substituiertes Thienyl, Chinolinyl, Isochinolinyl, Dibenzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl, Tetrazolyl, Triazolyl oder Imidazolyl, Pyridinyl, 4,5-Dihydro-thiazolyl, Pyrimidinyl, Benzimidazolyl oder Indolyl,
20		bedeutet;	
	in Ig	X	CH, R <sup>1</sup> einen durch R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> und/oder R <sup>5</sup> substituierten Phenylrest,
25		R <sup>2</sup>	einen durch R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> und/oder R <sup>5</sup> substituierten Phenylrest, R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> jeweils unabhängig voneinander Hal, CN, -SA, A, COOA oder OA,
30		alk	Alkylen mit 1-4 C-Atomen, bedeutet;
	in Ih	X	N, R <sup>1</sup> einen unsubstituierten oder durch R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> und/oder R <sup>5</sup> substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,
35			

	$R^2$	einen unsubstituierten oder durch $R^3$ , $R^4$ und/oder $R^5$ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het <sup>1</sup> ,
5	$R^3$ , $R^4$ , $R^5$	jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, NH <sub>2</sub> , NHA, NA <sub>2</sub> , NH-Acyl, Acyl oder Phenyl,
10	Het <sup>1</sup>	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, CN, Acyl, Phenyl-SO <sub>2</sub> oder A substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches ein oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
		bedeutet;
15	in li X	N,
	$R^1$	einen unsubstituierten oder durch $R^3$ , $R^4$ und/oder $R^5$ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,
20	$R^2$	einen unsubstituierten oder durch $R^3$ , $R^4$ und/oder $R^5$ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het <sup>1</sup> ,
	$R^3$ , $R^4$ , $R^5$	jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, NH <sub>2</sub> , NHA, NA <sub>2</sub> , NH-Acyl, Acyl oder Phenyl,
25	Het <sup>1</sup>	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, CN, Acyl, Phenyl-SO <sub>2</sub> oder A substituiertes Thienyl, Dibenzofuranyl, Benzo[b]thiophenyl, Indolyl, Pyridinyl, Benzo[2,1,3]oxadiazol-4-yl, 2,3-Dihydro-1H-Indol-5-yl, Imidazolyl oder 1-(Pyridin-2-yl)-pyrrolyl,
		bedeutet;
30	in ij X	N,
	$R^1$	einen unsubstituierten oder durch $R^3$ , $R^4$ und/oder $R^5$ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,
35	$R^2$	einen unsubstituierten oder durch $R^3$ , $R^4$ und/oder $R^5$ substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het <sup>1</sup> ,

$R^3, R^4, R^5$  jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA,  $NH_2$ ,  
 $NHA$ ,  $NA_2$ , NH-Acyl, Acyl oder Phenyl,  
 $Het^1$  unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, CN,  
 $Acyl$ , Phenyl- $SO_2$  oder A substituiertes Thienyl,  
5  $Dibenzo[2,1,3]furanyl$ , Benzo[b]thiophenyl, Indolyl, Pyridinyl,  
 $Benzo[2,1,3]oxadiazol-4-yl$ , 2,3-Dihydro-1H-Indol-5-yl,  
 $Imidazolyl$  oder 1-(Pyridin-2-yl)-pyrrolyl,  
 $alk$  bedeutet;  
10 in lk  $X$   $CH$  oder N,  
 $R^1$  einen unsubstituierten oder durch  $R^3, R^4$  und/oder  $R^5$   
 $substituierten Phenylrest$ ,  
 $R^2$  einen unsubstituierten oder durch  $R^3, R^4$  und/oder  $R^5$   
 $substituierten Phenylrest$   
15  $R^3, R^4, R^5$  jeweils unabhängig voneinander Hal, A, COOA oder  
 $OA$ ,  
 $alk$  Alkylen mit 1-4 C-Atomen  
 $bedeutet$ ;  
20 wobei  $Het^1 \neq$  2,1,3-Benzoxadiazol- oder 2,1,3-Benzothiadiazol-yl,  
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.  
25 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer  
Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden herge-  
stellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl,  
Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart;  
Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York;) beschrieben sind,  
30 und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umset-  
zungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich  
bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.  
35 Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünschten-  
falls auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reak-  
tionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der

Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise durchzuführen.

5 In den Verbindungen der Formel III und V ist der Rest L vorzugsweise Cl oder Br; er kann jedoch auch I, OH oder auch bevorzugt eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere Alkylsulfonyloxy mit 1-6 (z.B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (z.B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Naphthalinsulfonyloxy) oder auch Trichlormethoxy, Alkoxy, wie z.B. 10 Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy, ferner auch Phenoxy.

Die Verbindungen der Formel I, worin X N bedeutet, können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt.

15 Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind in der Regel bekannt; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln II und III können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

20 Die Umsetzung der Verbindungen II und III verläuft nach Methoden, wie sie für die Alkylierung bzw. Acylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind. Es ist aber auch möglich, die Verbindungen in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Ketone wie Aceton, Butanon; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, N-Butanol; 25 Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -bicarbonats 30 oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses Piperazin-Derivates der 35 Formel II kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewandten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reak-

tionstemperatur zwischen etwa 0 und 150°, normalerweise zwischen 20 und 130°.

Desweiteren kann man Verbindungen der Formel I, worin X CH bedeutet, 5 herstellen, indem man Amine der Formel IV mit einer Komponente der Formel V umsetzt, und das Reaktionsprodukt anschließend oxidiert. Bei der Oxidation entsteht in der Regel ein Gemisch aus Sulfinyl- und Sulfonylverbindung, das chromatographisch oder durch Kristallisation in die Einzelverbindungen aufgetrennt werden kann.

10 Die jeweiligen Komponenten sind in der Regel bekannt oder können wie schon beschrieben nach bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Umsetzung zwischen den Verbindungen der Formel IV und V verlaufen unter Bedingungen wie für die Umsetzung zwischen den 15 Verbindungen der Formel II und III beschrieben.

Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige 20 Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure, 25 ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernstein- 30 säure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoësäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- 35 und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine

weiteren aciden Gruppen im Moleköl vorliegen. In jenen Fällen, wo die Verbindungen der Formel I über freie Säuregruppen verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide, Erdalkalimetallhydroxide oder 5 organische Basen in Form von primären, sekundären oder tertiären Aminen.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die erfindungsgemäßen Arzneimittel mit 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von 10 Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur 15 positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

Gegenstand der Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere 20 Wirkstoffe.

Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

25 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

30 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, 35 Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer

Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

5

Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositoren, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

10

Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg Körergewicht.

25

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 und 500 mg, insbesondere

zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolgungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

10 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man entfernt, falls erforderlich, das Lösungsmittel, gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, engt ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation.

15

20 Beispiel A1

Herstellung einer Suspension von 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptoren:  
Frontaler Rattencortex wird in eiskaltem Puffer homogenisiert. Das Homogenat wird 10 Minuten bei 4°C und 50000 X zentrifugiert. Das Pellet wird in 2,5 ml eiskaltem Trispuffer resuspendiert, mit 10 ml zusätzlichem Puffer aufgefüllt und wie beschrieben zentrifugiert. Danach wird das Pellet in Puffer resuspendiert und zu einem Homogenat verdünnt, das 60 mg Material/ml enthält.

25

30 In die Inkubationsröhren werden 0,1 ml der Suspension, 100 µl einer 5 nM Lösung von [<sup>3</sup>H]Ketanserin, 100 µl einer Lösung der Testverbindung (Konzentration im Bereich von 10<sup>-5</sup> bis 10<sup>-10</sup> Mol pro Liter) gegeben und mit Puffer auf 1 ml aufgefüllt. Die Röhren werden 15 Minuten bei 37 °C inkubiert. Nach Abbrechen der Inkubation durch Eintauchen der Röhren in ein Eisbad wird die gekühlte Suspension durch ein Glasfilter unter Vakuum filtriert. Die Filter werden 3x mit 5 ml kaltem Puffer gewaschen und dann in Szintillationsröhren überführt. Die Filter werden mittels

35

Flüssigszintillations-Spektrometrie in 8 ml Triton-X-Szintillatorflüssigkeit analysiert.

Testergebnisse

5

1. 4-(8-Chinolin-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,  
Hydrochlorid: IC50 (5-HT<sub>2A</sub>) = 1,3 nM/L.

10

2. 4-(1-Naphthyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,  
Hydrochlorid: IC50 (5-HT<sub>2A</sub>) = 8,1 nM/L.

15

3. 4-(4-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,  
Hydrochlorid: IC50 (5-HT<sub>2A</sub>) = 25,0 nM/L.

20

4. 4-(5-Acetamido-naphth-1-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid: IC50 (5-HT<sub>2A</sub>) = 7,4 nM/L.

25

5. 4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid: IC50 (5-HT<sub>2A</sub>) = 44,0 nM/L.

30

6. 4-(2-Nitrophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin,  
Hydrochlorid: IC50 (5-HT<sub>2A</sub>) = 9,2 nM/L.

35

7. 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid: IC50 (5-HT<sub>2A</sub>) = 13,0 nM/L.

8. 4-(3-Cyan-1H-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin:  
IC50 (5-HT<sub>2A</sub>) = 1,6 nM/L.

9. 4-(4-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid: IC50 (5-HT<sub>2A</sub>) = 2,1 nM/L.

10. 2-Chlor-6-{1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfonyl}-pyridin,  
Hydrochlorid: IC50 (5-HT<sub>2A</sub>) = 0,6 nM/L.

35

Synthesebeispiele:Beispiel 1

5

Eine Lösung von 590 g BOC-(tert.-Butyloxycarbonyl)-Piperazin und 700 g Methansulfonsäure-2-(4-fluor-phenyl)-ethylester in 10 Liter Acetonitril wird bei 40° portionsweise mit 840 g NaHCO<sub>3</sub> versetzt und anschließend 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen und Filtration wird wie 10 üblich aufgearbeitet. Man erhält 1013 g 1-BOC-4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin, F. 68-70°.

15 Man löst die Verbindung in 1500 ml Dioxan und versetzt mit 400 ml ethanolischer Salzsäure. Man erhitzt 12 Stunden unter Rückfluß. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle abgetrennt, mit Dioxan gewaschen und getrocknet. Man erhält 440g 1-[2-(4-Fluoro-phenyl)-ethyl]-piperazin, Dihydrochlorid, ("AB"), F. 272-274°.

20 2,0 g "AB" und 1,78 g 8-Chlorsulfonyl-chinolin werden in 100 ml Dichlormethan gelöst, mit 6,0 g polymergebundenem 4-Dimethylaminopyridin (DMAP auf Polystyrol) versetzt und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration und üblicher Aufarbeitung erhält man 1,2 g 4-(8-Chinolin-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F. 141°.

25

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

- 4-(4-Propylphenyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
- 4-(Butylsulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
- 30 4-(4-Methoxyphenyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
- 4-(4-Chlorphenyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
- 4-(4-Methoxyphenyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
- 4-(Biphenyl-4-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
- 4-(2,4,6-Trimethylphenyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
- 35 4-(2-Phenyl-ethen-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,
- 4-(3-Chlor-4-methylphenyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,

4-(2-Naphthyl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,  
4-(6-Chlor-naphth-2-yl-sulfonyl)-1-(2-phenyl-ethyl)-piperazin,  
4-(4-Methoxyphenyl-sulfonyl)-1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin,  
4-(4-Isopropylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin,  
5 4-(Biphenyl-4-sulfonyl)-1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin,  
4-(2-Naphthyl-sulfonyl)-1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-piperazin,  
4-(6-Chlor-Naphth-2-yl-sulfonyl)-1-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)-ethyl]-  
piperazin,  
4-(2-Thienyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F.  
10 226-228°;  
4-(1-Naphthyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid,  
F. 231°;  
4-(2,1,3-Benzothiadiazol-4-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,  
Hydrochlorid, F. 207°;  
15 4-(4-Fluorophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,  
Hydrochlorid, F. 237°;  
4-(5-Acetamido-naphth-1-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,  
Hydrochlorid, F. 243°;  
4-(5-Dimethylamino-naphth-1-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-  
20 piperazin, Hydrochlorid;  
4-(5-Chlor-naphth-1-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,  
Hydrochlorid, F. 241°;  
4-(Dibenzofuran-1-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,  
Hydrochlorid, F. 216-217°;  
25 4-(5-Chlor-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-  
ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F. 250°;  
4-(5-Dibutylamino-naphth-1-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-  
piperazin, Hydrochlorid, F. 191°;  
4-(2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,  
30 Hydrochlorid, F. 211-212°;  
4-(2,5-Difluorophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,  
Hydrochlorid, F. 244-247°;  
4-(2-Nitrophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,  
Hydrochlorid, F. 213-214°;  
35 4-(2-Aminophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperazin,  
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 211-215°;

4-(3-Cyan-1H-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin;

4-(4-Phenylsulfonyl-thiophen-2-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F. 188-192°;

5 4-(4-Phenylsulfonyl-thiophen-3-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F. 158-159°;

4-(2-Nitrophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F. 213-214°;

10 4-(5-Brom-6-chlor-pyridin-3-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F. 242-243°;

4-(2-Aminophenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Dihydrochlorid/Hydrat, F. 211-215°;

15 4-(6-Chlor-imidazo[2,1-b]thiazol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F. 247-248°;

4-(1-Acetyl-2,3-dihydro-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, F. 177-179°;

20 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F. 238-240°;

4-(Indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F. 246-248°;

25 4-(1-Methyl-1H-imidazol-4-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin; 4-[1-(3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-yl)-pyrrol-3-sulfonyl]-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Hydrochlorid, F. 239-243°;

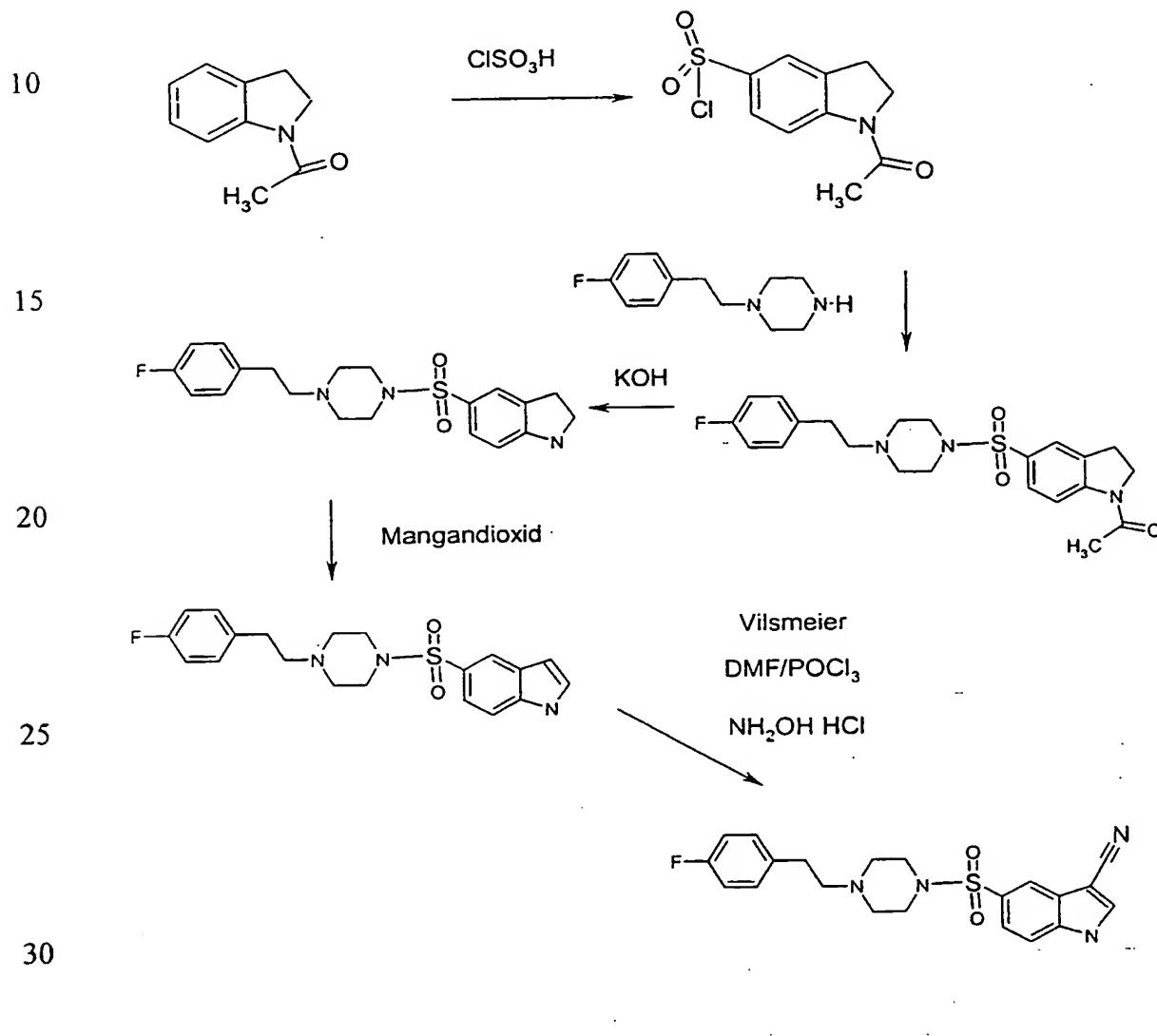
4-(Isochinolin-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, Dihydrochlorid, F. 243-244°.

30

35

Beispiel 1 a

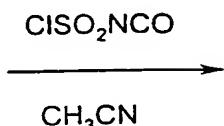
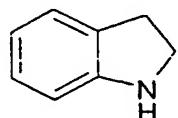
Nach folgendem Schema erhält man 4-(3-Cyan-1H-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin, F. 199-202°.  
 5 Die Synthese der Ausgangsmaterialien ist beschrieben in J. Org. Chem 53, 2047-2052 (1988).



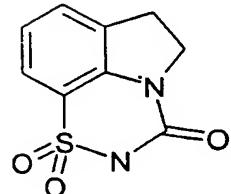
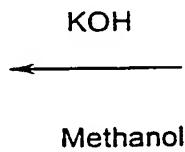
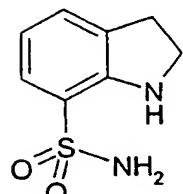
Beispiel 1 b

Nach folgendem Schema erhält man 4-(3-Cyan-1H-indol-7-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin.

5



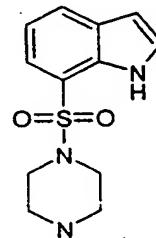
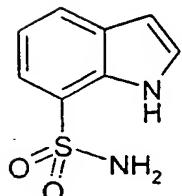
10



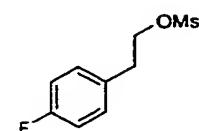
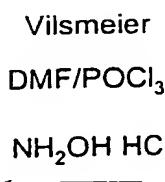
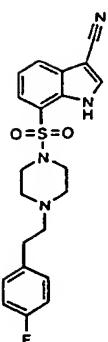
15

Mangandioxid

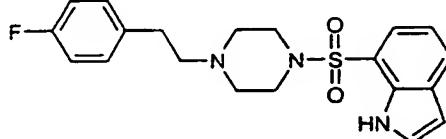
20



25



30



35

Beispiel 2

5 Eine Lösung von 500 mg 2-Chlor-6-(piperidin-4-ylsulfanyl)-pyridin, Hydrochlorid, 500 mg Methansulfonsäure-2-(4-fluor-phenyl)-ethylester und 500 mg NaHCO<sub>3</sub> wird 12 Stunden bei 80° gerührt. Nach Abkühlen wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 610 mg 2-Chlor-6-{1-[2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin, Hydrochlorid ("AC") F. 237-240°.

10 Analog erhält man die Verbindungen

2-Chlor-6-{1-[2-(2-fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin, Hydrochlorid, F. 182-184°;

2-Chlor-6-{1-[2-(2-trifluormethyl-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin, Hydrochlorid, F. 186-187°;

2-Chlor-6-[1-(2-o-tolyl-ethyl)-piperidin-4-ylsulfanyl]-pyridin, Hydrochlorid, F. 196-197°;

4-(4-Fluorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 195-196°;

20 4-(4-Fluorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(2-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 203-205°;

4-(4-Fluorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(2,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 204-206°;

25 4-Phenyl-sulfanyl-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 209-211°;

Naphthalin-2-yl-sulfanyl-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 190-192°;

4-(4-Methoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 217-219°;

30 4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 160-163°;

4-(2,4-Dichlorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 201-203°;

35 4-p-Tolyl-sulfanyl-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 216-218°;

6-Methoxy-2-{1-[2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin,  
Hydrochlorid, F. 207-209°;  
4-(4-Trifluormethoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 188-189°;  
5 4-(2,4-Difluorophenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 200-202°;  
4-(4-Trifluormethylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 193-195°;  
4-(2-Methoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
10 Hydrochlorid, F. 223-226°;  
4-(4-tert.-Butylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 208-211°;  
4-(2-Fluorophenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 209-210°;  
15 4-(2-Fluorophenyl-sulfanyl)-1-[2-(2,4-difluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 194-198°;  
4-(2-Fluorophenyl-sulfanyl)-1-[2-(3,4-difluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 179-181°;  
2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin, Hydrochlorid,  
20 F. 243-245°;  
4-(4-Methylsulfanyl-phenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 204-207°;  
4-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-benzonitril,  
Hydrochlorid, F. 206-207°;  
25 4-(2,3-Dichlorophenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 197-199°;  
8-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-chinolin, F. 88-90°;  
4-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin,  
Dihydrochlorid;  
30 2-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-benzothiazol,  
Hydrochlorid, F. 217-218°;  
4-(2,4-Dimethoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 210-212°;  
2-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-chinolin, Hydrochlorid,  
35 F. 257-259°;

4-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-7-trifluormethyl-chinolin, Dihydrochlorid, F. 137-140°;

4-o-Tolyl-sulfanyl-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 201-203°;

5 4-o-Tolyl-sulfanyl-1-[2-(2-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 225-229°;

4-o-Tolyl-sulfanyl-1-[2-(2,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 217-220°;

10 4-(2,4-Dimethylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 228-230°;

4-(2,4-Dimethylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(2-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 229-231°;

4-(2,4-Dimethylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(2,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 248-250°;

15 4-(Thiazol-2-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 177-182°;

2-Chlor-6-{1-[2-(5-chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin, Hydrochlorid, F. 204-207°;

20 4-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-benzonitril, Hydrochlorid, F. 174-175°;

2-Chlor-6-{1-[2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyridin, Hydrochlorid, F. 237-240°;

25 2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-benzimidazol, Hydrochlorid, F. 234-235°;

4-(Thiophen-2-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Dihydrochlorid/Hydrat, F. 213-214°;

4-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-phenol, Hydrochlorid, F. 196-199°;

30 2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-phenol, Hydrochlorid, F. 190-192°;

3-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-indol, Hydrochlorid, F. 135°;

2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-pyrimidin, Hydrochlorid, F. 205-209°;

4-(1-Methyl-1H-imidazol-2-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 193-197°;

4-(4,5-Dihydro-thiazol-2-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Dihydrochlorid/Hydrat;

5 4-(2-Chlorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 205-207°;

4-(4-Chlorphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 220-221°;

4-(2-Methoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-piperidin,  
10 Hydrochlorid, F. 205-207°;

4-(2-Isopropylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 203-205°;

2-{1-[2-(2,4-Difluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-phenol,  
Hydrochlorid, F. 92°;

15 2-{1-[2-(2-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-phenol, F. 80°;

2-{1-[2-(3,4-Difluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-phenol, F. 100°;

4-(2-Ethylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, F. 200-203°;

4-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 193-195°;

20 4-(2,4,6-Trimethylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 248-250°;

4-(4-Methyl-4H-[1,2,4]-triazol-3-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-  
piperidin, Hydrochlorid, F. >260°;

8-{1-[2-(2,4-Difluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-chinolin,  
25 Hydrochlorid, F. 153-160°;

8-[1-(2-Naphthalin-2-yl-ethyl)-piperidin-4-ylsulfanyl]-chinolin,  
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 217-219°;

8-[1-(2-Naphthalin-1-yl-ethyl)-piperidin-4-ylsulfanyl]-chinolin,  
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 214-222°;

30 2-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-benzoësäure-  
ethylester, Dihydrochlorid/Hydrat, F. 171-174°;

1-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-isochinolin,  
Hydrochlorid, F. 282°;

2-{1-[2-(2,4-Dichlor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-phenol,  
35 Dihydrochlorid, F. 254-259°;

2-[1-(2-Naphthalin-2-yl-ethyl)-piperidin-4-ylsulfanyl]-phenol, Hydrochlorid, F. 125°;

4-(4-Acetylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 208-210°;

5 8-{1-[2-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-chinolin, Hydrochlorid, F. 145-155°;

4-(2-Methoxycarbonylmethyl-thiazol-4-yl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin, Dihydrochlorid/Hydrat, F. 139-142°;

4-(2-Acetylphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin, 10 Hydrochlorid, F. 182-183°;

2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-6-methyl-pyridin, Hydrochlorid, F. 250-255°;

2-{1-[2-(2,4-Difluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-benzimidazol, Dihydrochlorid/Dihydrat, F. 247-248°;

15 4-(2-Methoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(2,4-difluorophenyl)-ethyl]-piperidin, Dihydrochlorid, F. 229-231°;

2-{1-[2-(2-Chlor-4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-benzimidazol, Hydrochlorid;

2-{1-[2-(2-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-benzimidazol, 20 Dihydrochlorid, F. 190-194°;

4-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-3-methyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin, Dihydrochlorid/Hydrat, F. >250°;

4-(1H-Indol-3-yl-sulfanyl)-1-[2-(2,4-difluorophenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 150°;

25 4-(1H-Indol-3-yl-sulfanyl)-1-[2-(2-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 190-193°;

4-(1H-Indol-3-yl-sulfanyl)-1-[2-(o-tolyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 200°;

4-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin, Dihydrochlorid, F. >280°;

4-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-imidazo[4,5-c]pyridin, Trihydrochlorid, F. >280°;

4-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-2-methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin, Trihydrochlorid, F. >145-152°;

30 2-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfanyl}-1H-imidazo[4,5-b]pyridin, Dihydrochlorid, F. 65-69°.

Beispiel 3

5 Eine Lösung von 390 mg "AC" in 2,5 ml Eisessig wird bei Raumtemperatur mit 0,25 ml Wasserstoffperoxid (30 %ig) versetzt und 12 Stunden nachgerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 245 mg 2-Chlor-6-{1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfinyl}-pyridin, Hydrochlorid, F. 208° und 60 mg 2-Chlor-6-{1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfonyl}-pyridin, Hydrochlorid, F. 208°.

10 Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

4-(4-Fluorphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 225°;

15 4-(4-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 243°;

4-(4-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(2-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 240°;

4-(4-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(2,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 253°;

20 4-(Phenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 246-247°;

4-(Phenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 222-224°;

25 4-(2-Naphthyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 197-199°;

4-(2-Naphthyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 253-255°;

4-(4-Methoxyphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 228-230°;

30 4-(4-Methoxyphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 232-234°;

4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 180-182°;

35 4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 194-195°;

4-(2,4-Dichlorphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 220-223°;

4-(2,4-Dichlorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 271-275°;

5 4-(4-Tolyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F.  
223-224°;

4-(4-Tolyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F.  
265-267°;

4-(2,4-Difluorphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
10 Hydrochlorid, F. 222-223°;

4-(2,4-Difluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 240-241°;

4-(2-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 228-230°;

15 4-(2-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(2,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 249-251°;

4-(2-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(3,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 203-205°;

6-Methoxy-2-{1-[2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-pyridin,  
20 Hydrochlorid, F. 202-203°;

6-Methoxy-2-{1-[2-(4-fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfinyl}-pyridin,  
Hydrochlorid, F. 186-188°;

4-(2-Fluorphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid,  
F. 200-202°;

25 4-(2-Fluorphenyl-sulfinyl)-1-[2-(2,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 183-185°;

4-(2-Fluorphenyl-sulfinyl)-1-[2-(3,4-difluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 191-193°;

4-(4-Trifluormethylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
30 Hydrochlorid, F. 270-272°;

4-(4-Trifluormethylphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 218-219°;

4-(4-Trifluormethoxyphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 210-211°;

35 4-(4-Trifluormethoxyphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 249-251°;

4-(2-Methoxyphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 245-247°;  
4-(2-Methoxyphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 208-210°;

5 4-(4-tert.-Butylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 274-276°;  
4-(4-tert.-Butylphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 226-228°;  
4-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-benzonitril,  
10 Hydrochlorid, F. > 260°;  
2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-pyridin, Hydrochlorid,  
F. 228-230°;  
2-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfinyl}-pyridin, Hydrochlorid,  
F. 205-210°;

15 4-(2,3-Dichlorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 272-273°;  
4-(2,3-Dichlorphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 227-228°;  
4-(2-Fluor-phenylmethan-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
20 Hydrochlorid, F. 268-270°;  
4-(2-Fluor-phenylmethan-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 198-199°;  
4-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-pyridin,  
Dihydrochlorid, F. 228-240°;

25 4-{1-[2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfinyl}-pyridin, Dihydrochlorid,  
F. 166-170°;  
8-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-chinolin, Hydrochlorid,  
F. 255-265°;  
8-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfinyl}-chinolin, Hydrochlorid,  
30 F. 210°;  
6-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-nicotinamid,  
Hydrochlorid;  
4-(4-Methansulfinylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 180-185°;

35 2-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-chinolin, Hydrochlorid,  
F. 238-240°;

2-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfinyl}-chinolin, Hydrochlorid, F. 210-213°;

4-(2,4-Dimethoxyphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 208-210°;

5 4-(2,4-Dimethoxyphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 238°;

2-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-benzothiazol, Hydrochlorid, F. 233-234°;

4-(4-Methansulfinylphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid, F. 180-185°;

10 4-[2-(4-Phenylsulfonyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-pyridin, Dihydrochlorid, F. 187-193°;

4-[2-(4-Phenylsulfinyl-piperidin-1-yl)-ethyl]-pyridin, Dihydrochlorid, F. 153-155°;

15 4-{2-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfonyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-pyridin, Dihydrochlorid, F. 125-135°;

4-{2-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl-sulfinyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-pyridin, Dihydrochlorid, F. 149-155°;

4-{2-[4-(Tolyl-4-sulfinyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-pyridin, Dihydrochlorid, F. 210-214°;

20 4-{2-[4-(2-Methoxyphenyl-sulfonyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-pyridin, Dihydrochlorid, F. 200-218°;

4-{2-[4-(2-Methoxyphenyl-sulfinyl)-piperidin-1-yl]-ethyl}-pyridin, Dihydrochlorid, F. 214-222°;

25 4-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfonyl}-benzonitril, Hydrochlorid, F. > 250°;

4-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-ylsulfinyl}-benzonitril, Hydrochlorid, F. 200-202°;

30 1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-4-(2-methylphenyl-sulfonyl)-piperidin, Hydrochlorid, F. 221-223°;

1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-4-(2-methylphenyl-sulfinyl)-piperidin, Hydrochlorid, F. 214-216°;

1-[2-(2-Fluorphenyl)-ethyl]-4-(2-methylphenyl-sulfonyl)-piperidin, Hydrochlorid, F. 218-221°;

1-[2-(2-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-methylphenyl-sulfinyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 202-204°;

1-[2-(2,4-Difluorophenyl)-ethyl]-4-(2-methylphenyl-sulfonyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 235-240°;

5 1-[2-(2,4-Difluorophenyl)-ethyl]-4-(2-methylphenyl-sulfinyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 216-217°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2,4-dimethylphenyl-sulfonyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 247-248°;

10 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2,4-dimethylphenyl-sulfinyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 237-238°;

1-[2-(2-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2,4-dimethylphenyl-sulfonyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 242-244°;

1-[2-(2-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2,4-dimethylphenyl-sulfinyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 230-232°;

15 2-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfonyl}-phenol, Hydrochlorid, F.  
275°;

2-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfinyl}-phenol, Hydrochlorid, F.  
262°;

4-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfonyl}-phenol, Hydrochlorid, F.  
20 145°;

4-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfinyl}-phenol, Hydrochlorid, F.  
130-135°;

1-[2-(2,4-Difluorophenyl)-ethyl]-4-(2,4-dimethylphenyl-sulfonyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 255-257°;

25 1-[2-(2,4-Difluorophenyl)-ethyl]-4-(2,4-dimethylphenyl-sulfinyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 236-238°;

1-[2-(4-Methoxyphenyl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 258-260°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2,4,6-trimethylphenyl-sulfonyl)-piperidin,  
30 Hydrochlorid, F. 280-283°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2,4,6-trimethylphenyl-sulfinyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 220-223°;

2-{1-[2-(2,4-Difluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfonyl}-phenol, Hydrochlorid,  
35 F. >250°;

1-[2-(2,4-Difluorophenyl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl-sulfonyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 229-232°;

1-[2-(2,4-Difluorophenyl)-ethyl]-4-(2-methoxyphenyl-sulfinyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 210-214°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(thiazol-2-sulfonyl)-piperidin, Hydrochlorid, F.  
197-198°;

5 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(thiazol-2-sulfinyl)-piperidin, Hydrochlorid, F.  
221-223°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(thiophen-2-sulfonyl)-piperidin, Hydrochlorid,  
F. 239-241°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(thiophen-2-sulfinyl)-piperidin, Hydrochlorid,  
F. 206-207°;

10 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(pyrimidin-2-sulfonyl)-piperidin, Hydrochlorid,  
F. 233-234°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(pyrimidin-2-sulfinyl)-piperidin, Hydrochlorid,  
F. 173-176°;

15 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-sulfonyl)-piperidin,  
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 237-239°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(1-methyl-1H-imidazol-2-sulfinyl)-piperidin,  
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 199-202°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-chlorophenyl-sulfonyl)-piperidin,  
20 Hydrochlorid, F. 252-253°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-chlorophenyl-sulfinyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 209-210°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(4-chlorophenyl-sulfonyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 242-246°;

25 1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-isopropylphenyl-sulfonyl)-piperidin,  
Hydrochlorid/Hydrat, F. 231-233°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-isopropylphenyl-sulfinyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 200-203°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-ethylphenyl-sulfonyl)-piperidin,  
30 Hydrochlorid, F. 229-231°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(2-ethylphenyl-sulfinyl)-piperidin,  
Hydrochlorid/Hydrat, F. 204-206°;

1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-sulfinyl)-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 161-163°;

35 4-(2-Acetylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 224-226°;

4-(4-Acetylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 242-244°;  
4-(4-Acetylphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 225-227°;

5 4-(2-Ethoxycarbonylphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 204-209°;  
4-(6-Chlor-pyridin-2-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, F. 208°;  
4-(6-Chlor-pyridin-2-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
10 Hydrochlorid, F. 208°;  
4-(1H-Indol-3-sulfonyl)-1-[2-(2,4-difluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
Hydrochlorid, (F. 150-200°);  
4-(1H-Indol-3-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid,  
(F. 150-200°);

15 4-(3-Methyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-  
piperidin, Dihydrochlorid, F. 227-229°;  
4-(3-Methyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-  
piperidin, Dihydrochlorid, F. 173-175°;  
4-(1H-Benzimidazol-2-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin,  
20 Dihydrochlorid, F. 110-125°;  
4-(1-Methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-  
piperidin, Dihydrochlorid/Hydrat, F. 186-192°;  
4-(1-Methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-  
piperidin, Dihydrochlorid/Dihydrat, F. 130-135°;

25 4-(2-Methyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-4-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-  
piperidin, Dihydrochlorid/Dihydrat, F. 210-220°;  
4-(Isochinolin-1-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid,  
F. 237-240°;  
4-(Chinolin-8-sulfonyl)-1-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
30 Dihydrochlorid/Hydrat, F. 210-215°;  
4-(Chinolin-8-sulfinyl)-1-[2-(2,4-dichlorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Dihydrochlorid, F. 215-217°;  
4-(Chinolin-8-sulfonyl)-1-[2-(naphthalin-2-yl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid,  
F. >280°;

35 4-(Chinolin-8-sulfinyl)-1-[2-(naphthalin-2-yl)-ethyl]-piperidin, Hydrochlorid,  
F. 205-213°;

4-(Chinolin-8-sulfonyl)-1-[2-(2-chlor-4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Dihydrochlorid/Hydrat, F. 150-164°;  
4-(1H-Benzimidazol-2-sulfonyl)-1-[2-(2-chlor-4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin,  
Dihydrochlorid.

5

10

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

10

**Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15

**Beispiel C: Lösung**

20 Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9.38 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28.48 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$  und 0.1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

25

**Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

30

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kartoffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten geprägt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

**Beispiel F: Dragees**

35 Analog Beispiel E werden Tabletten geprägt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

5

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

10

15

20

25

30

35

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

5



I

worin

10  $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander einen unsubstituierten oder durch  $R^3, R^4$  und/oder  $R^5$  substituierten Phenyl- oder Naphthylrest oder Het<sup>1</sup>,

15  $R^3, R^4, R^5$  jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub>, NH-Acyl, Acyl, -SA, -SOA, SO<sub>2</sub>A, COOA oder Phenyl,

20 X CH oder N,

Y SO<sub>2</sub> wenn X = N, oder S, SO, SO<sub>2</sub> wenn X = CH,

25 Het<sup>1</sup> unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN, CONH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>COOA, Phenyl-SO<sub>2</sub>, Acyl, OA oder OH substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,

30 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

alk Alkylen mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

35 bedeuten,

wobei Het<sup>1</sup>  $\neq$  2,1,3-Benzoxadiazol- oder 2,1,3-Benzothiadiazol-yl, sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

## 2. Verbindungen gemäß Anspruch 1

35

a) 8-{4-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperazin-1-sulfonyl}-chinolin;

5

- b) 4-(4-Fluorphenyl-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin;
- c) 2-Chlor-6-{1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-sulfonyl}-pyridin;
- d) 4-(2-Methoxyphenyl-sulfanyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin;
- e) 4-(4-Methylphenyl-sulfinyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperidin;
- f) 4-(3-Cyan-1H-indol-5-sulfonyl)-1-[2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-piperazin

10 sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

15

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin X N bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



worin  $\text{R}^1$  und alk die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einer Verbindung der Formel III

25

$$\text{R}^2\text{-Y-L} \quad \text{III}$$

worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,  
30 und  $\text{R}^2$  und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
umsetzt,

oder

35

5 b) gegebenenfalls einen der Reste R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> in einen anderen Rest R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> umwandelt, indem man beispielsweise eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt

5

und/oder

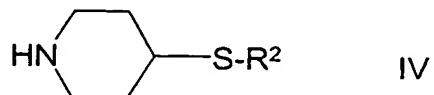
20 eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

10

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin X CH bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man

25 a) eine Verbindung der Formel IV

15



20

worin R<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel V

25 R<sup>1</sup>-alk-L

V

worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und R<sup>1</sup> und alk die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

30 umsetzt,

35 und anschließend oxidiert,

oder

35 b) gegebenenfalls einen der Reste R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> in einen anderen Rest R<sup>1</sup> und/oder R<sup>2</sup> umwandelt, indem man beispielsweise

eine OA-Gruppe unter Bildung einer OH-Gruppe spaltet und/oder  
eine CHO-Gruppe in eine CN-Gruppe umwandelt

und/oder

5 eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in  
eines ihrer Salze umwandelt.

10 5. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer  
physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.

15 6. Verbindungen der Formel I



15 worin

20  $\text{R}^1, \text{R}^2$  jeweils unabhängig voneinander einen unsubstituierten  
oder durch  $\text{R}^3, \text{R}^4$  und/oder  $\text{R}^5$  substituierten Phenyl- oder  
Naphthylrest

25  $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$  jeweils unabhängig voneinander Hal, A, OA, OH, CN,  $\text{NO}_2$ ,  
 $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHA}$ ,  $\text{NA}_2$ , NH-Acyl, Acyl, -SA, -SOA,  $\text{SO}_2\text{A}$ , COOA  
oder Phenyl,

30  $\text{X}$  CH oder N,

$\text{Y}$   $\text{SO}_2$  wenn  $\text{X} = \text{N}$ , oder

S, SO,  $\text{SO}_2$  wenn  $\text{X} = \text{CH}$ ,

35  $\text{Het}^1$  unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,  
A, CN,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{COOA}$ , Phenyl- $\text{SO}_2$ , Acyl, OA oder OH  
substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem,  
welches eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene  
Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel  
enthält,

35  $\text{A}$  Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

alk Alkylen mit 1-6 C-Atomen,

Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

5

7. Arzneimittel nach Anspruch 5 oder 6 zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateral-sklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

10

8. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß Anspruch 5 oder 6, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

15

9. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

20

10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateral-sklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

25

30

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/00080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC 7	C07D215/36	C07D295/22	C07D333/34	C07D285/14
	C07D333/62	C07D271/12	C07D209/08	C07D213/70
	C07D233/84	C07D401/04	C07D217/02	C07D401/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>KEHNE J H ET AL: "PRECLINICAL CHARACTERIZATION OF THE POTENTIAL OF THE PUTATIVE ATYPICAL ANTISSCHIZOPHRENIC MDL 100,907 AS A POTENT 5-HT 2A ANTAGONIST WITH A FAVORABLE CNS SAFETY PROFILE" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, vol. 277, no. 2, May 1996 (1996-05), pages 968-981, XP000904752 ISSN: 0022-3565 abstract</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 2001

Date of mailing of the international search report

29 May 2001 (29.05.01)

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/00080

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 7	C07D417/12	C07D409/14	C07D409/06	C07D409/12	C07D471/04
	C07D401/06	A61K31/445	A61K31/495	A61K31/496	A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>ISMAIEL A M ET AL: "KETANSERIN ANALOGUES: THE EFFECT OF STRUCTURAL MODIFICATION ON 5-HT2 SEROTONIN RECEPTOR BINDING" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 38, no. 7, 1995, pages 1196-1202, XP002166697 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 tables 2,3</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 2001

Date of mailing of the international search report

29 May 2001 (29.05.01)

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/00080

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HERNDON J L ET AL: "KETANSERIN ANALOGUES: STRUCTURE-AFFINITY RELATIONSHIPS FOR 5-HT2 AND 5-HT1C SEROTONIN RECEPTOR BINDING" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 35, 1992, pages 4903-4910, XP000941731 ISSN: 0022-2623 table II ---	1-10
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199214 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1992-110858 XP002166698 -& JP 04 054181 A (MITSUI PHARM INC), 21 February 1992 (1992-02-21) abstract; claim 1; tables 1,4 ---	1-10
Y	abstract; claim 1; tables 1,4 ---	1-10
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199214 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1992-110856 XP002166699 -& JP 04 054179 A (MITSUI PHARM INC), 21 February 1992 (1992-02-21) abstract; claim 1; tables 1,4 ---	1-10
X	RADL S ET AL: "Synthesis and analgesic activity of some condensed analogs of anpirtoline" ARCH. PHARM. (WEINHEIM, GER.) (1999), 332(6), 208-212, XP000996160 Verbindungen 5a - 5c; Tabelle 1 ---	1-8
X	US 4 695 575 A (JANSSENS FRANS E ET AL) 22 September 1987 (1987-09-22) Verbindungen 200, 244, 254, 255 column 97, line 59 - line 61; claim 1 ---	1-8
X	US 4 643 995 A (ENGEL JURGEN ET AL) 17 February 1987 (1987-02-17) claims 1,2,7; table 2 ---	1-8
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 379 (C-628), 22 August 1989 (1989-08-22) -& JP 01 131158 A (SS PHARMACEUT CO LTD), 24 May 1989 (1989-05-24) abstract; table 3 ---	1-8
X	US 5 025 013 A (BARREAU MICHEL ET AL) 18 June 1991 (1991-06-18) claims 1,8; example 18 ---	1-8
1	-/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/00080

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 418 242 A (BRU-MAGNIEZ NICOLE ET AL) 23 May 1995 (1995-05-23) claims 1,7,8; examples 17,29-39,54,56 ---	1-8
X	US 5 654 305 A (SHEPPARD GEORGE S ET AL) 5 August 1997 (1997-08-05) claims 1,6,7 ---	1-8
X	FR 2 439 195 A (SYNTHELABO) 16 May 1980 (1980-05-16) claims 1,5; table 1 ---	1-8
X	EP 0 304 888 A (EISAI CO LTD) 1 March 1989 (1989-03-01) cited in the application page 28 -page 34; claims 1-3,6 ---	1-8
P,X	WO 00 43362 A (CHENG SUSAN KOON FUNG ;FLETCHER STEPHEN ROBERT (GB); MERCK SHARP &) 27 July 2000 (2000-07-27) claims 1-11 ---	1-10
P,X	POTIN D ET AL: "Novel 3-(4-piperidinylthio)-1H-indoles as potent nonopioid orally active central analgesics" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, vol. 10, no. 8, April 2000 (2000-04), pages 805-809, XP004203501 ISSN: 0960-894X figure 1; table 1 -----	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00080

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
JP 4054181	A	21-02-1992	JP	3036789 B		24-04-2000
JP 4054179	A	21-02-1992	JP	2983257 B		29-11-1999
US 4695575	A	22-09-1987	US	4839374 A		13-06-1989
			AT	87626 T		15-04-1993
			AU	573673 B		16-06-1988
			AU	3736485 A		12-09-1985
			BG	40965 A		14-03-1987
			CA	1259609 A		19-09-1989
			DE	3486121 A		06-05-1993
			DE	3486121 T		15-07-1993
			DK	8985 A		10-07-1985
			EP	0151826 A		21-08-1985
			ES	539281 D		16-06-1987
			ES	8706668 A		16-09-1987
			FI	850079 A, B,		10-07-1985
			GR	850060 A		05-04-1985
			HU	36471 A, B		30-09-1985
			IE	59707 B		23-03-1994
			IL	74018 A		31-08-1988
			JP	7068240 B		26-07-1995
			JP	60185777 A		21-09-1985
			KR	8701169 B		15-06-1987
			KR	8800247 B		15-03-1988
			KR	9001545 B		12-03-1990
			KR	9001546 B		12-03-1990
			NO	850085 A, B,		10-07-1985
			NZ	210776 A		30-03-1988
			PH	23995 A		09-02-1990
			PT	79809 A, B		01-02-1985
			RO	90622 A		10-12-1986
			ZW	485 A		30-07-1986
US 4643995	A	17-02-1987	AT	40131 T		15-02-1989
			AU	566560 B		22-10-1987
			AU	3699684 A		04-07-1985
			DD	231354 A		24-12-1985
			DE	3443968 A		31-10-1985
			DE	3476205 D		23-02-1989
			DK	613384 A		29-06-1985
			EP	0149088 A		24-07-1985
			ES	539076 D		16-05-1986
			ES	8607014 A		01-11-1986
			FI	845126 A, B,		29-06-1985
			GB	2152048 A, B		31-07-1985
			GR	82596 A		29-04-1985
			HU	36115 A, B		28-08-1985
			IL	73608 A		31-12-1987
			JP	60169476 A		02-09-1985
			NO	845250 A, B,		01-07-1985
			PT	79736 A, B		01-01-1985
			SU	1417796 A		15-08-1988
			ZA	8408275 A		28-08-1985
JP 01131158	A	24-05-1989		NONE		
US 5025013	A	18-06-1991	FR	2642069 A		27-07-1990

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00080

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5025013	A	AU	622265 B	02-04-1992
		AU	4858490 A	26-07-1990
		CA	2008157 A	20-07-1990
		EP	0379441 A	25-07-1990
		HU	58078 A	28-01-1992
		JP	2233675 A	17-09-1990
		NO	900276 A	23-07-1990
		PT	92916 A	31-07-1990
		ZA	9000387 A	27-11-1991
<hr/>				
US 5418242	A	23-05-1995	FR	2705346 A
			AU	6571594 A
			CA	2161021 A
			CN	1124026 A
			CZ	9503041 A
			EP	0699195 A
			FI	954931 A
			WO	9426736 A
			HU	74866 A
			JP	9500611 T
			MD	522 F
			NZ	265304 A
			SK	144095 A
			US	5317025 A
<hr/>				
US 5654305	A	05-08-1997	US	5567711 A
			AU	705237 B
			AU	5429596 A
			CA	2218020 A
			EP	0821685 A
			JP	11503758 T
			WO	9633196 A
			US	5643922 A
<hr/>				
FR 2439195	A	16-05-1980	AR	225604 A
			AU	517219 B
			AU	4188478 A
			CA	1101858 A
			DE	2860314 D
			DK	519678 A
			EP	0002401 A
			ES	475299 A
			FI	783586 A
			GR	65321 A
			IE	47677 B
			IL	56021 A
			IT	1101422 B
			JP	1317177 C
			JP	54081280 A
			JP	60039273 B
			MX	5009 E
			NO	783933 A
			NZ	188982 A
			PT	68821 A
			US	4243665 A
<hr/>				
EP 0304888	A	01-03-1989	JP	1052756 A
			JP	2637989 B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/00080

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0304888	A	JP	1052752 A	28-02-1989
		JP	2110578 C	21-11-1996
		JP	8019083 B	28-02-1996
		JP	1052717 A	28-02-1989
		JP	2584454 B	26-02-1997
		AT	82263 T	15-11-1992
		CA	1263658 A	05-12-1989
		DE	3875866 A	17-12-1992
		DE	3875866 T	15-04-1993
		DK	470488 A	25-02-1989
		ES	2045044 T	16-01-1994
		GR	3006380 T	21-06-1993
		HU	48587 A,B	28-06-1989
		KR	9102581 B	27-04-1991
		NO	883750 A	27-02-1989
		PH	25458 A	01-07-1991
		US	4977165 A	11-12-1990
		US	5082850 A	21-01-1992
		US	5162347 A	10-11-1992
		US	5246946 A	21-09-1993
-----	-----	-----	-----	-----
WO 0043362	A	27-07-2000	AU	3064700 A
				07-08-2000
-----	-----	-----	-----	-----

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 01/00080

## A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7	C07D215/36	C07D295/22	C07D333/34	C07D285/14	C07D307/91
	C07D333/62	C07D271/12	C07D209/08	C07D213/70	C07D513/04
	C07D233/84	C07D401/04	C07D217/02	C07D401/12	C07D211/54

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>KEHNE J H ET AL: "PRECLINICAL CHARACTERIZATION OF THE POTENTIAL OF THE PUTATIVE ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC MDL 100,907 AS A POTENT 5-HT 2A ANTAGONIST WITH A FAVORABLE CNS SAFETY PROFILE" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, US, AMERICAN SOCIETY FOR PHARMACOLOGY AND, Bd. 277, Nr. 2, Mai 1996 (1996-05), Seiten 968-981, XP000904752 ISSN: 0022-3565 Zusammenfassung</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist

- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

7. Mai 2001

29.05.01

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: ..... als Aktenzeichen

PCT/EP 01/00080

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 C07D417/12 C07D409/14 C07D409/06 C07D409/12 C07D471/04  
 C07D401/06 A61K31/445 A61K31/495 A61K31/496 A61P25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiert Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	ISMAIEL A M ET AL: "KETANSERIN ANALOGUES: THE EFFECT OF STRUCTURAL MODIFICATION ON 5-HT2 SEROTONIN RECEPTOR BINDING" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., Bd. 38, Nr. 7, 1995, Seiten 1196-1202, XP002166697 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 Tabellen 2,3 ---	1-10 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

7. Mai 2001

12.9.05.01

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seymour, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen  
PCT/EP 01/00080

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	HERNDON J L ET AL: "KETANSERIN ANALOGUES: STRUCTURE-AFFINITY RELATIONSHIPS FOR 5-HT2 AND 5-HT1C SEROTONIN RECEPTOR BINDING" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 35, 1992, Seiten 4903-4910, XP000941731 ISSN: 0022-2623 Tabelle II	1-10
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199214 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1992-110858 XP002166698 -& JP 04 054181 A (MITSUI PHARM INC), 21. Februar 1992 (1992-02-21)	1-10
Y	Zusammenfassung; Anspruch 1; Tabellen 1,4	1-10
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199214 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 1992-110856 XP002166699 -& JP 04 054179 A (MITSUI PHARM INC), 21. Februar 1992 (1992-02-21)	1-10
Y	Zusammenfassung; Anspruch 1; Tabellen 1,4	1-10
X	RADL S ET AL: "Synthesis and analgesic activity of some condensed analogs of anpiptoline" ARCH. PHARM. (WEINHEIM, GER.) (1999), 332(6), 208-212 , XP000996160 Verbindungen 5a - 5c; Tabelle 1	1-8
X	US 4 695 575 A (JANSSENS FRANS E ET AL) 22. September 1987 (1987-09-22) Verbindungen 200, 244, 254, 255 Spalte 97, Zeile 59 - Zeile 61; Anspruch 1	1-8
X	US 4 643 995 A (ENGEL JURGEN ET AL) 17. Februar 1987 (1987-02-17) Ansprüche 1,2,7; Tabelle 2	1-8
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 379 (C-628), 22. August 1989 (1989-08-22) -& JP 01 131158 A (SS PHARMACEUT CO LTD), 24. Mai 1989 (1989-05-24) Zusammenfassung; Tabelle 3	1-8
X	US 5 025 013 A (BARREAU MICHEL ET AL) 18. Juni 1991 (1991-06-18) Ansprüche 1,8; Beispiel 18	1-8
		-/-

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/00080

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 418 242 A (BRU-MAGNIEZ NICOLE ET AL) 23. Mai 1995 (1995-05-23) Ansprüche 1,7,8; Beispiele 17,29-39,54,56 ---	1-8
X	US 5 654 305 A (SHEPPARD GEORGE S ET AL) 5. August 1997 (1997-08-05) Ansprüche 1,6,7 ---	1-8
X	FR 2 439 195 A (SYNTHELABO) 16. Mai 1980 (1980-05-16) Ansprüche 1,5; Tabelle 1 ---	1-8
X	EP 0 304 888 A (EISAI CO LTD) 1. März 1989 (1989-03-01) in der Anmeldung erwähnt Seite 28 -Seite 34; Ansprüche 1-3,6 ---	1-8
P,X	WO 00 43362 A (CHENG SUSAN KOON FUNG ;FLETCHER STEPHEN ROBERT (GB); MERCK SHARP &) 27. Juli 2000 (2000-07-27) Ansprüche 1-11 ---	1-10
P,X	POTIN D ET AL: "Novel 3-(4-piperidinylthio)-1H-indoles as potent nonopiod orally active central analgesics" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, GB, OXFORD, Bd. 10, Nr. 8, April 2000 (2000-04), Seiten 805-809, XP004203501 ISSN: 0960-894X Abbildung 1; Tabelle 1 -----	1-9

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

 Interna des Aktenzeichen  
**PCT/EP 01/00080**

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
JP 4054181	A	21-02-1992	JP	3036789 B		24-04-2000
JP 4054179	A	21-02-1992	JP	2983257 B		29-11-1999
US 4695575	A	22-09-1987	US	4839374 A		13-06-1989
			AT	87626 T		15-04-1993
			AU	573673 B		16-06-1988
			AU	3736485 A		12-09-1985
			BG	40965 A		14-03-1987
			CA	1259609 A		19-09-1989
			DE	3486121 A		06-05-1993
			DE	3486121 T		15-07-1993
			DK	8985 A		10-07-1985
			EP	0151826 A		21-08-1985
			ES	539281 D		16-06-1987
			ES	8706668 A		16-09-1987
			FI	850079 A, B,		10-07-1985
			GR	850060 A		05-04-1985
			HU	36471 A, B		30-09-1985
			IE	59707 B		23-03-1994
			IL	74018 A		31-08-1988
			JP	7068240 B		26-07-1995
			JP	60185777 A		21-09-1985
			KR	8701169 B		15-06-1987
			KR	8800247 B		15-03-1988
			KR	9001545 B		12-03-1990
			KR	9001546 B		12-03-1990
			NO	850085 A, B,		10-07-1985
			NZ	210776 A		30-03-1988
			PH	23995 A		09-02-1990
			PT	79809 A, B		01-02-1985
			RO	90622 A		10-12-1986
			ZW	485 A		30-07-1986
US 4643995	A	17-02-1987	AT	40131 T		15-02-1989
			AU	566560 B		22-10-1987
			AU	3699684 A		04-07-1985
			DD	231354 A		24-12-1985
			DE	3443968 A		31-10-1985
			DE	3476205 D		23-02-1989
			DK	613384 A		29-06-1985
			EP	0149088 A		24-07-1985
			ES	539076 D		16-05-1986
			ES	8607014 A		01-11-1986
			FI	845126 A, B,		29-06-1985
			GB	2152048 A, B		31-07-1985
			GR	82596 A		29-04-1985
			HU	36115 A, B		28-08-1985
			IL	73608 A		31-12-1987
			JP	60169476 A		02-09-1985
			NO	845250 A, B,		01-07-1985
			PT	79736 A, B		01-01-1985
			SU	1417796 A		15-08-1988
			ZA	8408275 A		28-08-1985
JP 01131158	A	24-05-1989		KEINE		
US 5025013	A	18-06-1991	FR	2642069 A		27-07-1990

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. des Aktenzeichen

PCT/EP 01/00080

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 5025013 A		AU	622265 B	02-04-1992
		AU	4858490 A	26-07-1990
		CA	2008157 A	20-07-1990
		EP	0379441 A	25-07-1990
		HU	58078 A	28-01-1992
		JP	2233675 A	17-09-1990
		NO	900276 A	23-07-1990
		PT	92916 A	31-07-1990
		ZA	9000387 A	27-11-1991
US 5418242 A	23-05-1995	FR	2705346 A	25-11-1994
		AU	6571594 A	12-12-1994
		CA	2161021 A	24-11-1994
		CN	1124026 A	05-06-1996
		CZ	9503041 A	13-03-1996
		EP	0699195 A	06-03-1996
		FI	954931 A	20-11-1995
		WO	9426736 A	24-11-1994
		HU	74866 A	28-02-1997
		JP	9500611 T	21-01-1997
		MD	522 F	30-04-1996
		NZ	265304 A	24-02-1997
		SK	144095 A	04-09-1996
		US	5317025 A	31-05-1994
US 5654305 A	05-08-1997	US	5567711 A	22-10-1996
		AU	705237 B	20-05-1999
		AU	5429596 A	07-11-1996
		CA	2218020 A	24-10-1996
		EP	0821685 A	04-02-1998
		JP	11503758 T	30-03-1999
		WO	9633196 A	24-10-1996
		US	5643922 A	01-07-1997
FR 2439195 A	16-05-1980	AR	225604 A	15-04-1982
		AU	517219 B	16-07-1981
		AU	4188478 A	31-05-1979
		CA	1101858 A	26-05-1981
		DE	2860314 D	19-02-1981
		DK	519678 A	25-05-1979
		EP	0002401 A	13-06-1979
		ES	475299 A	16-04-1979
		FI	783586 A	25-05-1979
		GR	65321 A	11-08-1980
		IE	47677 B	16-05-1984
		IL	56021 A	13-09-1981
		IT	1101422 B	28-09-1985
		JP	1317177 C	15-05-1986
		JP	54081280 A	28-06-1979
		JP	60039273 B	05-09-1985
		MX	5009 E	14-02-1983
		NO	783933 A	28-05-1979
		NZ	188982 A	05-03-1980
		PT	68821 A	01-12-1978
		US	4243665 A	06-01-1981
EP 0304888 A	01-03-1989	JP	1052756 A	28-02-1989
		JP	2637989 B	06-08-1997

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interna des Aktenzeichen

PCT/EP 01/00080

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0304888 A		JP 1052752 A JP 2110578 C JP 8019083 B JP 1052717 A JP 2584454 B AT 82263 T CA 1263658 A DE 3875866 A DE 3875866 T DK 470488 A ES 2045044 T GR 3006380 T HU 48587 A, B KR 9102581 B NO 883750 A PH 25458 A US 4977165 A US 5082850 A US 5162347 A US 5246946 A	28-02-1989 21-11-1996 28-02-1996 28-02-1989 26-02-1997 15-11-1992 05-12-1989 17-12-1992 15-04-1993 25-02-1989 16-01-1994 21-06-1993 28-06-1989 27-04-1991 27-02-1989 01-07-1991 11-12-1990 21-01-1992 10-11-1992 21-09-1993
WO 0043362 A	27-07-2000	AU 3064700 A	07-08-2000